

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年7月22日 (22.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/060395 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 38/48, 内 Kumamoto (JP). 中垣 智弘 (NAKAGAKI, Tomohiro) [JP/JP]; 〒869-1298 熊本県 菊池郡 旭志村川辺四の西沖 1 3 1 4-1 財団法人化学及血清療法研究所 菊池研究室内 Kumamoto (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016858
- (22) 国際出願日: 2003年12月26日 (26.12.2003) (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-379409
2002年12月27日 (27.12.2002) JP
特願 2003-129208 2003年5月7日 (07.05.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人化学及血清療法研究所 (JURIDICAL FOUNDATION THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH INSTITUTE) [JP/JP]; 〒860-8568 熊本県 熊本市 大塚一丁目 6 番 1 号 Kumamoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 岡嶋 研二 (OKAJIMA, Kenji) [JP/JP]; 〒862-0926 熊本県 熊本市 保田一丁目 2-1 3 4-5 0 8 Kumamoto (JP). 松尾 富士男 (MATSUO, Fujio) [JP/JP]; 〒869-1298 熊本県 菊池郡 旭志村川辺四の西沖 1 3 1 4-1 財団法人化学及血清療法研究所 菊池研究室内 Kumamoto (JP). 須藤 博之 (SUTOH, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒869-1298 熊本県 菊池郡 旭志村川辺四の西沖 1 3 1 4-1 財団法人化学及血清療法研究所 菊池研究室内 Kumamoto (JP). 緒方 洋一 (OGATA, Yoichi) [JP/JP]; 〒860-8568 熊本県 熊本市 大塚一丁目 6 番 1 号 財団法人化学及血清療法研究所
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT FOR IMPROVING LIFE EXPECTANCY IN THERAPY OF MALIGNANT TUMOR

(54) 発明の名称: 悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤

(57) Abstract: It is intended to provide an agent by which the life expectancy of a DIC patient having, among all, malignant tumor in hematopoietic organ as the underlying disease can be improved in the therapy of malignant tumor. Namely, an agent, by which the life expectancy of a DIC patient having malignant tumor, among all, malignant tumor in hematopoietic organ as the underlying disease can be improved, comprising as the active ingredient activated protein C originating in plasma or having been prepared by using genetic manipulation techniques. This agent for improving life expectancy has effects of relieving side effects of chemotherapeutics particularly in chemotherapy of malignant tumor and enhancing the therapeutic effects, thereby improving the life expectancy of a patient with malignant tumor.

(57) 要約: 悪性腫瘍の治療において、とりわけ造血器悪性腫瘍を基礎疾患とするDIC患者の生命予後を改善し得る生命予後の改善剤を提供する。血漿由来または遺伝子組換え技術を駆使して調製される活性化プロテインCを主たる有効成分とする、悪性腫瘍治療、とりわけ造血器悪性腫瘍を基礎疾患とするDIC患者の生命予後に効果的な改善剤である。当該生命予後の改善剤は、とりわけ悪性腫瘍の化学療法における化学療法剤の副作用を軽減し、治療効果を高める作用を有し、悪性腫瘍患者の生命予後を改善する。

明 細 書

悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤

技術分野

本願発明は、医療用医薬品の分野に関する。詳細には、血漿蛋白質の新たな用途に関する。さらに詳細には、活性化プロテインC（以下、APCと称することがある）を主たる有効成分として含有する悪性腫瘍治療のための医薬品に関し、悪性腫瘍患者の生存率を改善し得る生命予後の改善剤に関する。

背景技術

悪性腫瘍は、日本人の死亡原因の第一位を占め、今日でもなお増加傾向が続いており、白血病などの造血系の腫瘍から固形癌にいたるまで各種悪性腫瘍の治療では、延命効果を高めることによる生命予後改善が求められている。

悪性腫瘍の治療には多数の化学療法剤が使用されている。これらの化学療法剤の多くは、DNAやRNAに直接作用し傷害することにより、殺細胞効果を目指すいわゆる殺細胞薬剤である。このような薬剤は、標的となる腫瘍細胞のみならず正常細胞に対しても殺細胞効果を示すことにより、一定の副作用の発現を前提とした投与量の設定がなされている。すなわち、化学療法剤の投与方法で他の薬剤との大きな相違は、化学療法剤では投与量に応じて臨床効果が上昇するため、患者が耐えられる最大量に近い投与量（最大耐量；maximum tolerated dose；MTD）で通常の治療がなされることにある。

一般薬では、治療効果を発現するための最小投与量ではほとんど臨床的に問題となる副作用が出現しないため、治療域が広い。一方、化学療法剤では延命効果に代表される臨床効果が、血栓症/DIC、消化器毒性、骨髄抑制、脱毛などの副作用を認める投与量以上の投与で初めてもたらされる。更に多くの患者においては、副作用を経験しながらも臨床効果が認められない場合も多い。また、このような状況下で致命的な副作用が発現することもまれでないとの問題点もある。

このような問題点を克服するため、新規の化学療法剤が開発されたり、その投与方法について種々の工夫がなされたり、副作用を軽減するための併用療法が実施されているが、悪性腫瘍患者の予後を改善することができる臨床上有用な治療方法の確立には至っていない（がんの新しい診断と治療，井村裕夫編参照）。

多くの悪性腫瘍細胞はprocoagulant（凝固促進性）な性状を有しており、その性状は化学療法剤の投与を受けることによって高まることから、悪性腫瘍患者は血栓症を発症し易いことが知られている（Am. J. Hematol., vol. 72, p. 43-52, 2003参照）。悪性腫瘍患者の60%が過凝固状態にあるとの報告や（Ann. Clin. Lab. Sci., vol. 24, p. 1-5, 1994参照）、その15%で血栓症の症状を示すと
5 の報告（Semin. Thromb. Hemost., vol. 18, p. 373-379, 1992参照）もある。そのため、悪性腫瘍の治療においては、化学療法に抗凝固療法（ヘパリンやワルファリン）を組み合わせることで、悪性腫瘍に対する高い効果が期待された（Haemostasis, vol. 16, p. 300-320, 1986参照）。

10 実際、代表的抗凝固剤であるヘパリンについては、既存の悪性腫瘍治療法にヘパリンを付加すると統計的に有意な延命効果があることが、各種レトロスペクティブな臨床研究（Ann. Intern. Med., vol. 96, p. 561-565, 1982 ; Int. J. Colorectal. Dis., vol. 8, p. 111-115, 1993 ; Surgery, vol. 93, p. 433-438, 1983参照）やプロスペクティブな臨床研究（Cancer, vol. 74, p. 38-45, 1994参
15 照）から示されており、悪性腫瘍患者に対するヘパリンの有用性が示唆されている（Thromb. Haemost., vol. 80, p. 10-23, 1998参照）。しかしながら、生命予後の観点からはヘパリンの効果もまだ十分とはいえない。

代表的な悪性腫瘍に基づく血栓症にDIC（disseminated intravascular coagulation ; 播種性血管内凝固あるいは汎発性血管内凝固）がある。DICは、
20 悪性腫瘍や感染症等の種々の基礎疾患が原因で凝固系が持続的に活性化されて過凝固状態となり、全身の主として細小血管内に血栓が多発し、その結果、虚血性臓器障害をきたす症候群であって、極めて致死率の高い疾患である。また、DICでは血栓と同時に出血が観られることも特徴であるが、出血も過凝固に起因する消費性凝固障害（止血に必要な凝固因子や血小板が消費された結果低下することによる凝固障害）や二次線溶亢進（フィブリン血栓の分解が亢進する）に基づ
25 いている。このように、DICは極端な血栓傾向であるにも拘わらず、血栓とは逆の出血傾向がしばしば観られることが特徴であるが、そのことがDICの治療を困難なものにしている。

DICの発症機序は基礎疾患により異なるが、悪性腫瘍では、癌細胞や白血病

細胞は凝固反応のトリガーとなる組織因子を発現していることが多く、特に化学療法剤の使用によりこれらの細胞が破壊されたとき組織因子の放出が急激に起こり過凝固状態が惹起される。このような悪性腫瘍に起因するD I Cでは、生命予後が極めて不良であり、その改善が求められてきた。一方、敗血症に起因するD I Cでは炎症性サイトカインの関与が大きいと考えられており、抗炎症作用を有する抗凝固剤の有用性が示唆されている。

D I C治療に国際的に広く用いられる抗凝固薬としてはヘパリン類（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパラン硫酸）がある。ヘパリン類は高い抗凝固活性を有しているが、出血を惹起しやすいという欠点を有している。本邦では、合成プロテアーゼ阻害剤（F O Y ; フサン）やアンチトロンビンIII（A T III）もD I C治療薬として用いられている。しかし、合成プロテアーゼ阻害剤は出血を惹起しにくい反面、抗凝固活性がヘパリン類に比べて弱く、A T IIIは通常、ヘパリン類と併用されるためヘパリンと同様の欠点を有している。

これらD I C治療薬については、その抗凝固作用により過凝固状態を是正することが示されているが、治療の究極的目的であるD I C患者の生命予後を顕著に改善する効果について示された薬剤はなく、D I C患者の生命予後を改善する薬剤の開発が望まれている。なお、既承認D I C治療薬の臨床試験においては、厚生省D I C研究班が定めたD I Cスコア（厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班, 平成4年度報告書, p. 37-41, 1988）の改善により臨床効果を評価しており、予後についての評価はなされていない。

一方で、抗凝固剤の有用性とは逆に、凝固因子（活性化血液凝固第IX因子、凝固反応のトリガーとなる組織因子（凝固第III因子））を単独投与あるいはサイトカインと併用投与し凝固活性化状態を誘発することにより抗腫瘍効果が示されとの特許（特表平10-501813参照）や、生体の主要な凝固制御機構であるプロテインC抗凝固系を阻害する因子を単独あるいは抗腫瘍剤と組み合わせることで顕著な抗腫瘍効果を示すとの知見も報告されている（米国特許第5147638参照）。

A P Cは血中ではその前駆体のプロテインC（P C）として血管内を循環している。一旦凝固系が作動しトロンビンが形成されると、トロンビンは、血管内皮細

胞上の膜蛋白質のトロンボモジュリン (TM) に結合し、PCを活性化してセリンプロテアーゼ活性を有するAPCに変換する。APCは、細胞膜リン脂質上で、血液凝固系の活性化第V因子や活性化第VIII因子を選択的に限定分解し失活化させ、強力な抗凝固作用を発揮する (Biochemistry, vol. 16, p. 5824-5831, 1977 ; J. Biol. Chem., vol. 258, p. 1914-1920, 1982)。このAPCによる抗凝固作用はコファクターのプロテインS (PS) が存在すると増強される。なおPC、TM、PS等が関与する凝固制御機構をプロテインC抗凝固系という。

一方、APCは血管内皮細胞あるいは血小板由来の組織プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター (PAI) を中和することにより (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 82, p. 1121-1125, 1985; J. Biol. Chem., vol. 276, p. 15567-15570, 2001)、また抗線溶因子のTAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) の活性化を抑制することにより (Blood, vol. 88, p. 2093-2100, 1996)、線溶系の亢進に関与していると考えられている。

さらに、APCは敗血症モデルにおいても有効性が示されていること (J. Clin. Invest., vol. 79, p. 918-925, 1987)、また白血球からのサイトカイン産生を抑制する作用も有することから (Am. J. Physiol., p. L197-L202, 1997)、APCは抗炎症作用を有することが示唆されている。臨床的にもEli Lilly社が実施した重症敗血症患者を対象にした大規模臨床試験において、組換えAPC製剤投与により死亡率が有意に低下すること、また、炎症性サイトカインのIL-6レベルが投与一日目から有意に低下することが示された (N. Engl. J. Med., vol. 344, p. 699-709, 2001)。なお、上記の臨床試験をレトロスペクティブに解析した結果によると、重症敗血症患者全体で評価したとき (N=1690)、rAPC投与により死亡率の相対リスク (RR) を19.4%軽減させるのに対して、明らかにDICを発症したと考えられる敗血症に起因するDIC患者 (N=221) ではRRを42%軽減させていることから、敗血症に起因するDICをAPCで治療することは死亡率を著しく改善することが示されている (Blood, vol. 98, 445, 2001)。しかしながら、非炎症性の、敗血症以外の基礎疾患に起因するDICに対して、APCが予後を改善できるか否かは全く不明であった。

発明の開示

(発明が解決しようとする技術的課題)

このように、近年、化学療法をはじめとした悪性腫瘍の治療法は飛躍的な進歩を遂げているとはいえ、上述の問題点は十分に克服されておらず、悪性腫瘍に対する化学療法等による治療効果の更なる向上が切望されている。

(その解決方法)

そこで、本願発明者らは、悪性腫瘍治療における生命予後を改善する薬剤、および化学療法剤の問題点を軽減する効果を有する化学療法補助剤を見出すべく鋭意研究した結果、驚くべきことに、1) 従来試みられることのなかった抗凝固薬のAPCに、化学療法剤の投与がなされている悪性腫瘍患者に対する生命予後改善効果があること、2) その効果は、既に悪性腫瘍患者に対する延命効果が示唆されていたヘパリンに比べ有意に高いこと、3) 特に、悪性腫瘍に起因するDIC患者の生存率を有意に改善することを見出し、これらの知見に基づいて本願発明を完成するに至った。

すなわち、本願発明は、活性化プロテインCを主たる有効成分として含有することを特徴とする、悪性腫瘍治療、好ましくは造血器悪性腫瘍、さらに好ましくはDICの発症を伴う悪性腫瘍、とりわけ造血器悪性腫瘍における生命予後の改善剤に関する。本願発明の悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤は、化学療法により悪性腫瘍を治療している際に化学療法剤と併用することにより、化学療法剤によって惹起される副作用、とりわけ血栓形成性を軽減するうえで特に有効である。この場合には、本願発明の生命予後の改善剤は、化学療法剤の副作用に対するAPCの低減作用に基づく、悪性腫瘍に対する化学療法補助剤として用いることができる。

なお、これらの知見は、APCとヘパリンを用いたDIC治療成績を、悪性腫瘍を原疾患とするDIC患者の治療について解析した結果に基づくものである。

(従来技術より有効な効果)

本願発明によりもたらされた知見により、悪性腫瘍治療における生命予後が改善されるとともに、悪性腫瘍に対して化学療法剤を投与する場合には、従来の副作用を軽減し、その殺腫瘍細胞効果を増大させ患者の予後を顕著に改善し得る補

助剤を提供する緒を拓いた。本願発明は、斯くも顕著な作用効果を発揮するものであり、斯界に貢献すること誠に多大な意義のある発明であると確信する。

図面の簡単な説明

図 1 は、A P C 組成物もしくは対照薬ヘパリンを投与した場合のD I C 患者全体の生存時間解析の結果を示す。

図 2 は、A P C 組成物もしくは対照薬ヘパリンを投与した場合の造血器悪性腫瘍に起因するD I C 患者の生存時間解析の結果を示す。

図 3 は、化学療法剤が併用されていないとき、A P C もしくは対照薬ヘパリンを投与した場合の悪性腫瘍患者の生存時間解析を示す。

図 4 は、化学療法剤が併用されているとき、A P C もしくは対照薬ヘパリンを投与した場合の悪性腫瘍患者の生存時間解析を示す。

発明を実施するための最良の形態

本願発明の生命予後の改善剤および悪性腫瘍に対する化学療法補助剤は、A P C をその主たる有効成分とすることに特徴を有する。

本願発明の生命予後の改善剤を化学療法補助剤として用いる際の悪性腫瘍に対する化学療法剤としては、例えば、植物アルカロイドの硫酸ビンクリスチン、アルキル化剤のシクロホスファミド、抗癌抗生物質の塩酸ダウノルビシン、代謝拮抗剤のシタラビン、プラチナ製剤のシスプラチン等の汎用的な薬剤が例示されるが、これらに限定されるものではなく、またこれら薬剤の多剤併用も本願発明の技術思想の範囲に含まれる。また、本願発明の化学療法補助剤の投与態様についても特段の制約はなく、例えば、化学療法剤投与開始前から、あるいは同時に投与されるのが好適な態様と考えられる。

本願発明の生命予後の改善剤および化学療法補助剤の本態であり、これに使用されるA P C を製造する方法は特に限定されるものではないが、例えばヒト血液より分離した、あるいは遺伝子組換え技術により得られたP C を活性化する方法、ヒト血液よりA P C を分離する方法、あるいは遺伝子組換え技術により直接A P C を調製する方法などによって製造することができる。P C からA P C への活性化の方法には特に制約はなく、例えばヒトやウシなどの血液より分離したトロンビンにより活性化する方法、あるいは組換えトロンビンにより活性化する方法な

どにより実施できる。

血液由来のAPCの製法としては、以下の方法が挙げられる。例えば、特許第3043558号による方法、あるいは、ヒト血漿から抗PC抗体を用いたアフィニティークロマトグラフィーにより精製されたPCを、ヒトトロンビンで活性化した後、陽イオンクロマトグラフィーを用いて精製する方法 (Blood, vol. 63, p.115-121, 1984)、Kisielによる、ヒト血漿からクエン酸Ba吸着・溶出、硫安分画、DEAE-セファデックスカラムクロマトグラフィー、デキストラン硫酸アガロースクロマトグラフィー及びポリアクリルアミドゲル電気泳動の工程により精製して得られたPCを活性化してAPCとする方法 (J. Clin. Invest., vol. 64, p.761-769, 1979)、市販のPCを含有する第IX因子複合体製剤を出発材料にして抗PC抗体を用いたアフィニティークロマトグラフィーにより精製されたPCを活性化してAPCとする方法 (J. Clin. Invest., vol. 79, p.918-925, 1987) などがある。

また、遺伝子組換え技術を用いてAPCを調製する方法としては、例えば特開昭61-205487号、特開平1-002338号あるいは特開平1-085084号などに記載された方法などがある。

上述の方法で調製されたAPCの活性を最大限に維持するために、本願発明で使用するAPCは好適な安定化剤と共に凍結乾燥して保存する。本願発明では、有効成分としてのAPCと公知の適当な賦形剤を組み合わせ、公知の方法で本願発明の「悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤」および「悪性腫瘍に対する化学療法剤の補助剤」とすることが出来る。本願発明のAPCを本態とする薬剤の投与量については、患者の年齢、病態等により適宜変動し得るものであるが、例えば、50～3000単位/kg/日の3～6日間の持続投与は好適な態様と考えられる。なお、APC活性の1単位は、正常血漿とAPCを含む測定試料とを同量混和したとき活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を2倍に延長する、測定試料1ml中に含まれる活性量である。

以下に、実施例に従って本願発明を詳説するが、本願発明はこれら実施例に何等限定されるものではない。

なお、今回の実施例に使用した血液由来のAPCは、マウス及びイヌでの単回

静脈内投与試験、マウス、イヌおよび幼若イヌでの反復静脈内投与試験、マウス生殖試験、局所刺激性試験、一般薬理試験（ビーグル犬を用いた呼吸循環器系に及ぼす影響）、ウイルス不活化試験などによりその安全性が確認されている。

実施例 1

- 5 (悪性腫瘍もしくは感染症に起因するD I Cにおける生存率に対するA P Cの有効性)

悪性腫瘍、白血病に起因するD I Cおよび内科領域の疾患に併発した感染症に起因するD I Cに対するA P Cの有効性・安全性を検討するために、ヘパリンを対照薬とする第III相二重盲検比較試験を実施した (Int. J. Hematol., vol. 75, 10 p. 540-547, 2002)。各製剤の投与量・投与方法は、1) A P C (治験コード名: CTC111) ; 300単位/kg/日の6日間投与、2) ヘパリン ; 8単位/kg/時間の6日間投与とした。なお、ヘパリンの投与量8単位/kg/時間はD I C治療での標準的な投与量である。製剤投与終了1ヶ月後までの生存率は、A P C投与群が79.6% (39/49) であるのに対して、ヘパリン投与群では60.0% (33/55) で、生存率の 15 差は19.6%であった (表 1 参照)。また、図 1 に示すように、生存時間解析の結果、Log-rank検定にて $P=0.045$ (両側) と対照薬ヘパリンに対して予後の優越性が示された。

表 1 : 予後の解析結果 (D I C患者全体)

	生存	死亡	合計	生存率の差
A P C	39 (79.6%)	10 (20.4%)	49	19.6%
ヘパリン	33 (60.0%)	22 (40.0%)	55	

実施例 2

- 20 (造血器悪性腫瘍に起因するD I Cにおける生存率に対するA P Cの有効性)

上記臨床試験成績について、製剤投与終了1ヵ月後の死亡率をD I Cの基礎疾患別で評価したとき、造血器悪性腫瘍に起因するD I Cでは、A P C投与により顕著に生存率が改善された。すなわち、製剤投与終了後1ヶ月後の生存率は、A P C投与群が84.8% (28/33) であるのに対して、ヘパリン投与群では61.1% 25 (22/36) であった (表 2 参照)。生存時間解析の結果、Log-rank検定にて $P=0.034$ (両側) と対照薬ヘパリンに対しての優越性が示された (図 2 参照)。

表 2 : 予後の解析結果 (造血器悪性腫瘍に起因したD I C)

	生存	死亡	合計	生存率の差
A P C	28 (84.8%)	5 (15.2%)	33	23.7%
ヘパリン	22 (61.1%)	14 (38.9%)	36	

実施例 3

(A P C投与における悪性腫瘍 (固形癌を含む) 患者の化学療法剤併用の影響)

上記臨床試験成績について、製剤投与1ヵ月後の死亡率をD I Cの基礎疾患別
 5 で評価したとき、悪性腫瘍 (固形癌を含む) に罹患しているD I C患者では、A
 P C投与により予後が改善された。すなわち、製剤投与終了1ヶ月後までの生存
 率を調べたところ、A P C投与群が77.5% (31/40) であるのに対して、
 ヘパリン投与群では54.2% (26/48) であった。

悪性腫瘍に罹患しているD I C患者について、化学療法剤併用の有無でA P C
 10 と対照薬ヘパリンを比較すると、化学療法剤が併用されているときA P Cは死亡
 率を著しく軽減できることが示された。

すなわち、化学療法剤が併用されていない時の製剤投与終了1ヶ月後までの生
 存率は、A P C投与群が52.6% (10/19) であるのに対して、ヘパリン投
 与群では38.1% (8/21) であり (表3参照)、生存時間解析の結果、Log-
 15 rank検定で両群間に有意差は認められなかった (P=0.419 (両側) ; 図3参
 照)。一方、化学療法剤が併用されている時の製剤投与終了1ヶ月後までの生存
 率は、A P C投与群が100% (21/21) であるのに対して、ヘパリン投与
 群では66.7% (18/27) であり (表3参照)、生存時間解析においてA P
 C投与群はヘパリン投与群に比べ有意に (Log-rank検定 ; P=0.004 (両
 20 側)) 予後を改善した (図4参照)。

表 3 : 予後の解析結果 (化学療法剤併用の影響)

化学療法剤の併用無し		化学療法剤の併用有り	
A P C投与群	ヘパリン投与群	A P C投与群	ヘパリン投与群
10/19 (52.6%)	8/21 (38.1%)	21/21 (100%)	18/27 (66.7%)

実施例 4

(化学療法剤併用悪性腫瘍患者の血栓症治療効果に及ぼすAPC投与の影響)

凝固・線溶系の鋭敏なマーカーであるDダイマー、TAT (Thrombin-Antithrombin Complex)、FMテスト、PIC (Plasmin - Plasmin Inhibitor Complex)は、深部静脈血栓症 (DVT) や肺血栓塞栓症 (PE)等の血栓症の診断

5 や治療効果の判定に有用であることが知られている (Blood Coagul. Fibrinolysis, vol.11, p.371-377, 2000)。これら4つのマーカーを表4に従ってスコア化し、その合計点の推移につき、製剤投与直前と投与終了直後とを比較して、4段階に評価する (著明改善: 2点以上の改善、改善: 1点の改善、不変: 変化なし、悪化: 1点以上の悪化) ことにより (この評価をFMテスト等の総合評価と呼ぶ)、悪性腫瘍患者の血栓症治療効果に及ぼす化学療法剤併用の影響をAPCとヘパリンで比較した。なお、著明改善を有効に、改善・不変および悪化を無効とし評価した。

表4: FMテスト等の総合評価基準

検査項目	スコア		
	0	1	2
FMテスト	-	+	++, +++
Dダイマー(ng/mL)	<1000	1000~4000	≥4000
TAT(ng/mL)	<8	8~20	≥20
PIC(μg/mL)	<2	2~5	≥5

実施例3と同様に、基礎疾患が悪性腫瘍のDIC患者についてAPC投与群とヘパリン投与群とで、FMテスト等の総合評価により血栓形成防止効果を比較した。その結果を表5に示す。化学療法剤が併用されなかった時のAPCとヘパリンの有効率の差は12.7%であるのに対して、化学療法剤が併用された時、APCとヘパリンの有効率の差は23.4%であった。統計的な有意差は示さなかったが、化学療法剤が併用された場合、特にヘパリンに比べAPCは高い有効性 (抗血栓性) を示した。

表 5 : FMテスト等の総合評価に及ぼす化学療法併用の影響

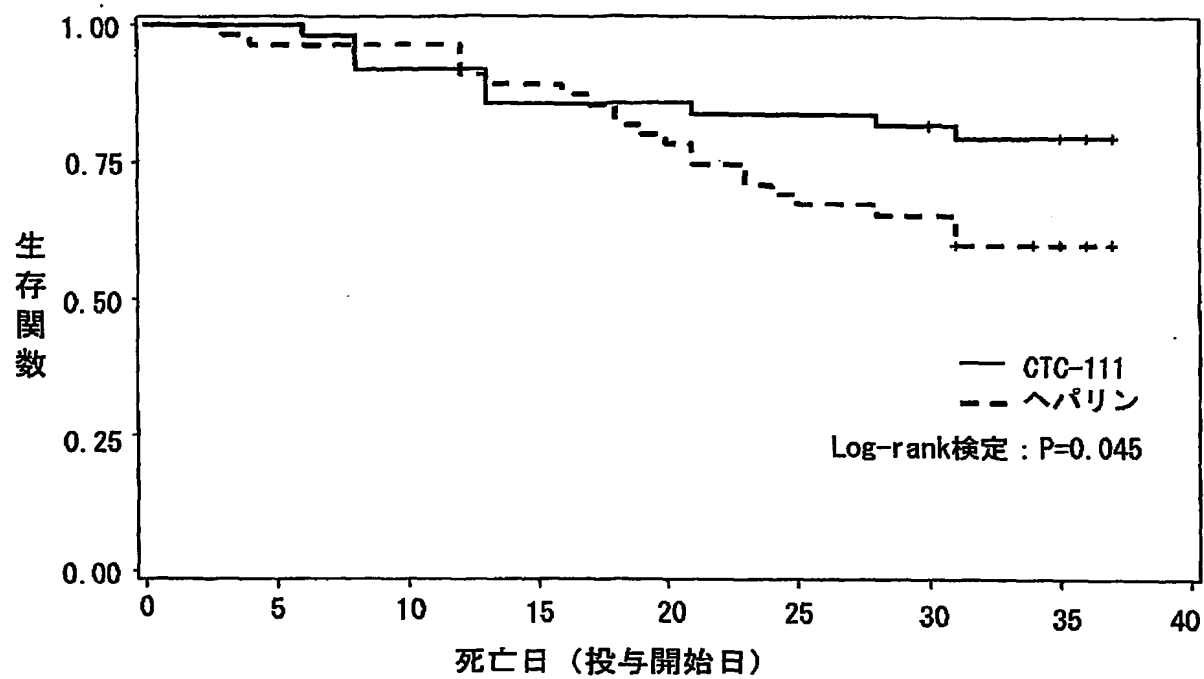
化学療法剤の併用なしでの有効率		化学療法剤の併用ありでの有効率	
A P C 投与群	へパリン投与群	A P C 投与群	へパリン投与群
10/18 (55.6%)	9/21(42.9%)	13/21 (61.9%)	10/26 (38.5%)
P=0.5278		P=0.1468	

請求の範囲

1. 活性化プロテインCを主たる有効成分として含有することを特徴とする、悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤。
2. 悪性腫瘍が造血器悪性腫瘍である、請求項1に記載の悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤。
- 5 3. 悪性腫瘍がDICの発症を伴う、請求項1または2に記載の悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤。
4. 悪性腫瘍治療が化学療法である、請求項1から請求項3のいずれかに記載の悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤。
- 10 5. 悪性腫瘍治療が化学療法であり、化学療法剤によって惹起される血栓形成性を軽減し得る、請求項4に記載の悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤。
6. 投与量が50単位/kg～3000単位/kgで有効性を示す、請求項1から請求項5のいずれかに記載の悪性腫瘍治療における生命予後の改善剤。

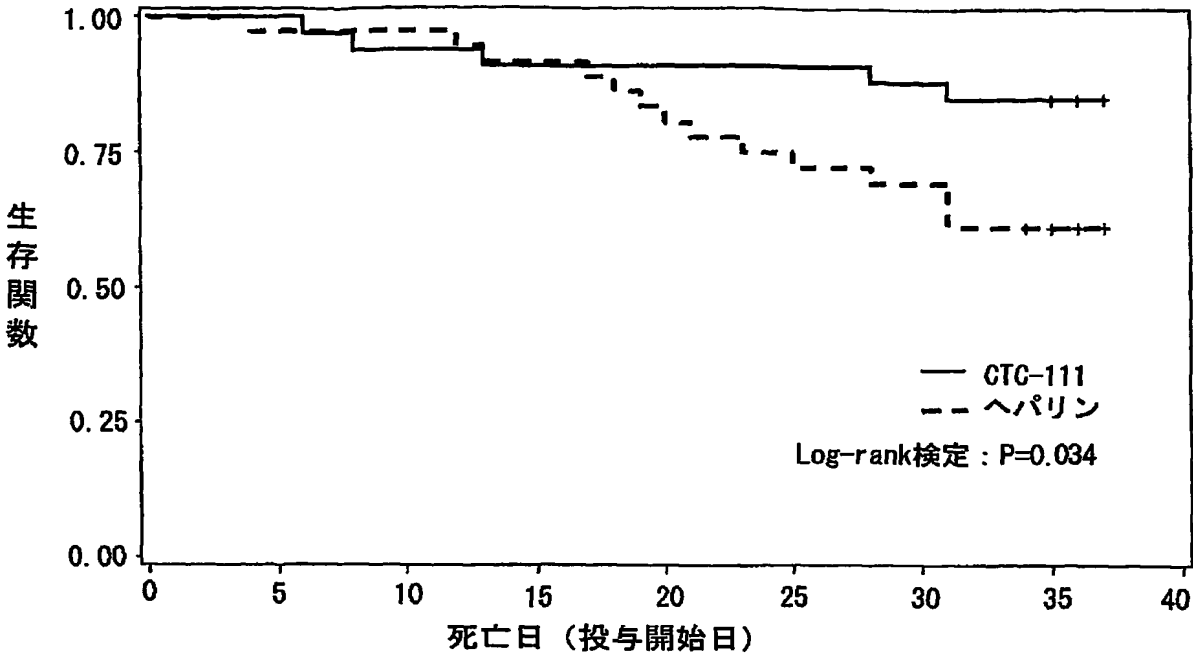
1/4

図 1



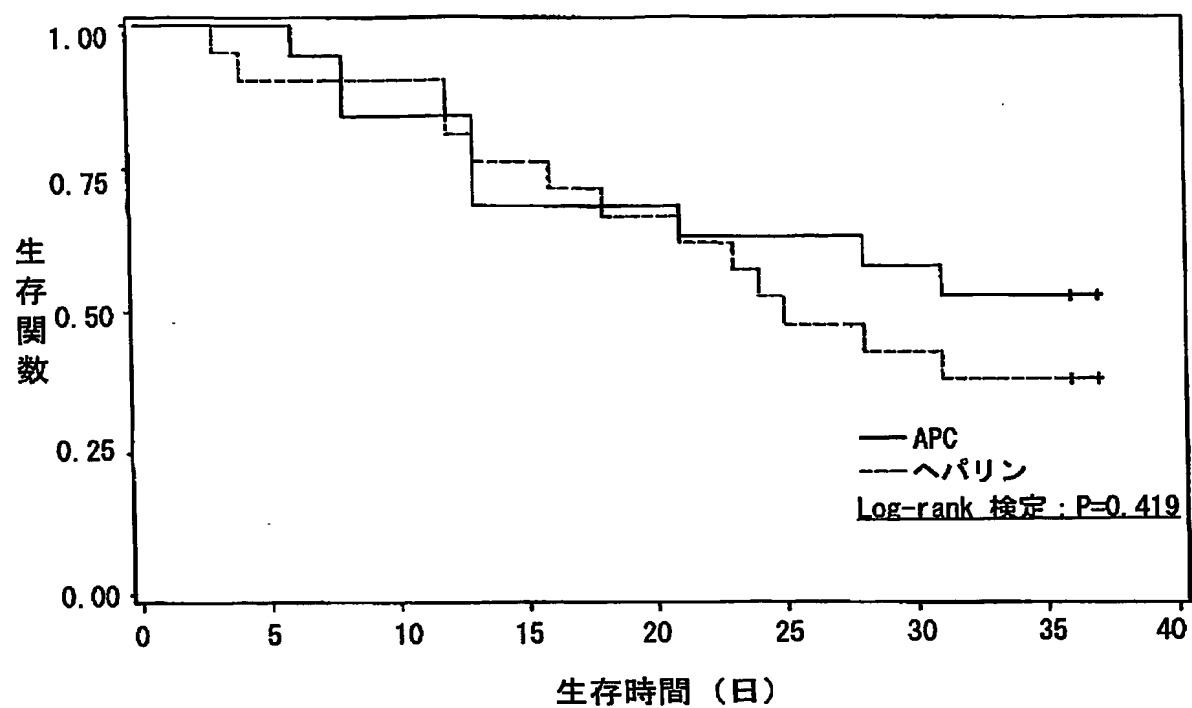
2/4

図 2



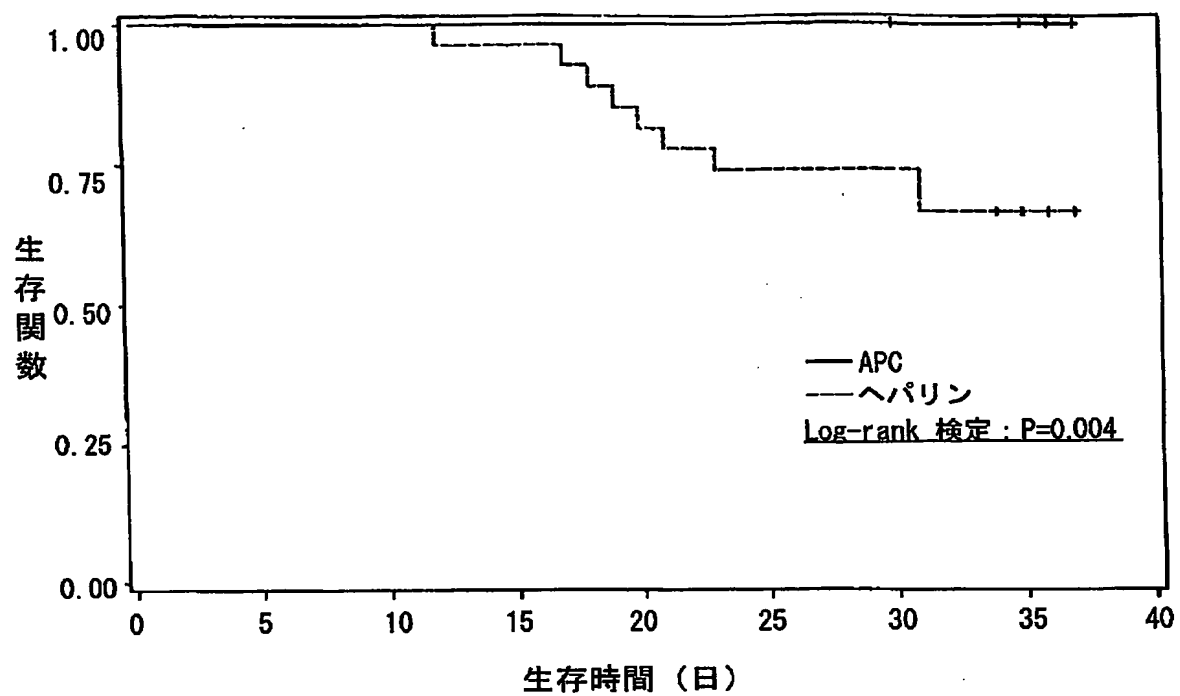
3/4

図 3



4/4

図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K38/48, A61P7/02, 9/00, 9/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/00-38/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),
JSTPLUS FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LORETO, M.F. et al., Coagulation and Cancer: Implications for Diagnosis and Management, Pathology Oncology Research, 2000, Vol.6, No.4, pages 301 to 312; See especially abstract	1-6
Y	Yasuo MITATE et al., "Kessensho no Rinsho-Ekigaku to Byotai DIC-Byotai no Tayosei", medicina, 10 May, 2000 (10.05.00), Vol.37, No.5, pages 735 to 737; particularly, page 735, right column, 6th lines from the bottom to page 736, left column, line 3	1-6
Y	Yasuo IKEDA, "Atarashii Kokessen'yaku Kakuron1) Kogyokoyaku (2) Kasseika Protein C", Iryo Journal, 01 April, 1999 (01.04.99), Vol.35, No.4, pp.1061 to 1066; particularly, page 1066, left column, lines 3 to 11	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 April, 2004 (06.04.04)Date of mailing of the international search report
11 May, 2004 (11.05.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16858

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yasuhiro KATSUURA, "Kokessen'yaku no Genjo to Shin'yaku Kaihatsu Kasseika Protein C no Kokessen Sayo", Folia Pharmacologica Japonica, 01 November, 2000 (01.11.00), Vol.116, No.5, pages 290 to 297; particularly, page 292, right column, line 6 to page 294, left column, last line	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K38/48, A61P7/02, 9/00, 9/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K38/00-38/58

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN) CAPLUS (STN) BIOSIS (STN) EMBASE (STN)
JSTPLUSファイル (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	LORETO, M.F. <i>et al.</i> , Coagulation and Cancer: Implications for Diagnosis and Management, Pathology Oncology Research, 2000, Volume 6, Number 4, pages 301-312 See especially abstract.	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.04.2004

国際調査報告の発送日

11.5.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 俊生

4B

8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	御館靖雄ほか, 血栓症の臨床・疫学と病態 DIC-病態の多様性, medicina, 2000.05.10, 第37巻, 第5号, pp.735-737 特に、第735ページ右欄下から第6行～第736ページ左欄第3行を 参照。	1-6
Y	池田康夫, 新しい抗血栓薬 各論1)抗凝固薬 (2)活性化プロテインC, 医薬ジャーナル, 1999.04.01, 第35巻, 第4号, pp.1061-1066 特に、第1066ページ左欄第3行～第11行を参照。	1-6
Y	勝浦保宏, 抗血栓薬の現状と新薬開発 活性化プロテインCの抗 血栓作用, 日本薬理学雑誌, 2000.11.01, 第116巻, 第5号, pp.290-297 特に、第292ページ右欄第6行～第294ページ左欄末行を参照。	1-6